

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1931

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie GAIDÉBOUROF

Née le 27 octobre 1893 à Soukhout (Caucase)

ESSAI D'UNE THÉORIE HUMORALE

DES

FONCTIONS GÉNITALES
DE LA FEMME

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE 2

1931

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1931

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marie GAIDÉBOUROF

Née le 27 octobre 1893 à Soukhoun (Caucase)

ESSAI D'UNE THÉORIE HUMORALE

DES

FONCTIONS GÉNITALES
DE LA FEMME

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE 2

1931

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENOIRMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BAUTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
Clinique urologique	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) . . . Pathologie médicale.
 BINET . . . Physiologie.
 BLANCHETIÈRE . . . Chimie biologique.
 BROCC . . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . Pathologie médicale.
 De CAUDART D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 DOGNON . . . Physique.
 DONZELOT . . Pathologie médicale.
 ECALLE . . . Obstétrique.
 FEY . . . Urologie.
 GARNIER . . . Pathologie expérimentale.
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER . . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL . . . Pathologie médicale.
 JOANNON . . . Hygiène.
 JOYEUX . . . Parasitologie.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAITRE . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX . . . Anatomie pathologique.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LEVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN . . . Pathologie médicale.
 MERCIER (Fernand) . . . Pharmacologie.
 MILLOT . . . Histologie.
 MONDOR . . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET . . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON . . . Histologie.
 OBERLING . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PIEDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUENU . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils . Physiologie.
 SÉZARY . . . Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RA-
 DOT (Pasteur). Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . Obstétrique.
 VELTER . . . Ophtalmologie.
 VERNE . . . Histologie.
 VIGNES . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET . . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT . . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . . Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER . . Histologie
 ZIMMERN . . . Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM		MM	
ABRAMI . . .	Clinique médicale.	CHEVASSU . .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY . . .	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.
DEBRE . . .	Clinique médicale.	MATHIEU . .	Clinique chirurgicale.
DUVO'R . . .	Clinique médicale.	MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER .	Clinique médicale.	PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
LIGNEL-LAVASTINE .	Clinique médicale.	SCHWARTZ . .	Clinique chirurgicale.
LERI	Clinique médicale.	LE LORIER . .	Clinique obstétricale.
AUVRAY . . .	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL .	Clinique obstétricale.
BASSET . . .	Clinique chirurgicale.	METZGER . . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du tra- vail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture. *

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni im-
pro-
bation*

A Monsieur le Professeur LOEPER

Professeur de Thérapeutique

Médecin de la Pitié

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
thèse.*

A MES MAÎTRES A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HÔPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

Les études sur la sexualité occupent une place de premier plan dans la biologie moderne. A la lueur des dernières découvertes il peut sembler, même aux plus sceptiques, que nous sommes en bonne voie vers la solution de ce problème qui a tant préoccupé l'humanité depuis les temps les plus reculés. Cette solution, il est vrai, ne concerne qu'un côté de la question, peut-être celui qui semble un peu aride au grand public, mais qui par contre présente un intérêt immense pour le médecin. Ce côté, l'explication du mécanisme des fonctions génitales, de leur régulation, a fait de réels progrès depuis la guerre. Nous pouvons dire actuellement que nous connaissons un nombre suffisant de faits pour pouvoir en tenter une synthèse. Il semble incontestable que nous connaissons beaucoup mieux la question chez la femme que chez l'homme ; c'est ce qui nous a déterminé de ne considérer que la première, pour rendre notre mise au point plus claire.

Notre travail se divise naturellement en quatre chapitres dans lesquels nous nous occuperons successivement de la phase prépubérale, de la puberté, de la pé-

riode génitale proprement dite (et ceci en dehors de la gestation et au moment de celle-ci), enfin de la ménopause. Notre intention n'est nullement de décrire ces différentes périodes, ni d'insister sur tous les phénomènes physiologiques et pathologiques qui peuvent survenir au cours de celles-ci, nous nous bornerons très strictement aux modifications humorales autant qu'elles semblent jouer un rôle dans le déterminisme des phénomènes sexuels. A chaque fois nous insisterons sur ce qui semble avoir un intérêt médical, à savoir sur la pathogénie humorale de certaines affections de la puberté, de la ménopause et de la grossesse et sur les applications thérapeutiques possibles.

Il est impossible de ne pas nous rendre compte de ce qu'une telle synthèse peut avoir de provisoire malgré le grand nombre de faits bien établis. Mais tous ces faits sont basés sur des observations sur divers animaux, la plupart du temps des rongeurs. Qu'on vienne un jour établir que les périodes génitales de ces animaux n'ont rien de commun avec celles de la femme et tout s'effondre.

Ce qui peut nous consoler c'est que des théories fausses peuvent souvent être à l'origine d'applications fort utiles. Il nous semble que déjà un certain nombre de succès thérapeutiques démontrent l'utilité sinon l'exactitude des faits sur lesquels nous raisonnerons. Si notre travail réussit à montrer la possibilité d'autres applications utiles, son but sera atteint.

I. — PÉRIODE PRÉPUBÉRALE

Pendant longtemps on a cru que la vie génitale de l'enfant était nulle avant la puberté. Des faits d'observation innombrables, sur lesquels nous ne pouvons insister ici, montrent surabondamment le contraire. Du point de vue qui nous occupe un certain nombre de phénomènes humoraux sont à envisager. En premier lieu le déterminisme du sexe. Comme on le sait c'est un des problèmes importants de la science de la sexualité. Sans insister sur les différentes théories auxquelles cette question a donné lieu, nous tenons à montrer que le métabolisme humoral semble jouer, pour un grand nombre d'auteurs, le rôle principal. On admet actuellement que le sexe se trouve déterminé au moment de la fécondation (Théorie syngamique). D'après cette théorie qui rallie actuellement le plus grand nombre de suffrages, le sexe se transmet aux descendants selon les lois de l'hérédité mendélienne. Henking, Mac Clung, Wilson etc. ont montré que le sexe avait un substratum morphologique dans les cellules génitales sous la forme d'un hétérochromosome ou chromosome supplémentaire qui appartiendrait dans les cas qui nous intéressent avant

tout, c'est-à-dire chez les mammifères, au spermatozoïde. Des expériences extrêmement démonstratives de Witschi et de Correns fournissent des arguments très sérieux à cette manière de voir qui, en plus, rend compte parfaitement de l'égalité approximative de nombre d'individus des deux sexes. L'application des lois mendéliennes apporte en outre une nouvelle notion déjà soupçonnée par certains philosophes, comme O. Weininger ; celle de l'hermaphrodisme relatif de tous les individus. Au moment de la fécondation nous recevons les principes de deux sexes, selon les lois de Mendel certains d'entre nous développeront les caractères mâles, d'autres les caractères femelles, au dépens du sexe opposé.

Si la cause première du déterminisme du sexe est morphologique, si c'est l'hétérochromosome ; le mécanisme ensuite semble être humoral. Certains auteurs, comme Riddle, semblent même attribuer aux échanges humoraux le rôle primordial. Il nous semble avec Max Aron que « les hétérochromosomes influencent directement le sexe, en modifiant dans un sens ou dans l'autre, l'intensité du métabolisme. « Dans certaines espèces, la détermination syngamique et hétérochromosomique du sexe semble très instable et peut être modifiée par des changements du métabolisme. Ainsi parfois par une sous-alimentation on a pu augmenter le nombre des mâles, de même que le refroidissement est favorable aux femelles, l'augmentation de température aux mâles.

Il ne nous appartient pas de discuter ces différents

faits de biologie pure sans aucune utilité médicale immédiate. Nous n'avons parlé du déterminisme du sexe que pour montrer que la physico-chimie cellulaire régit les phénomènes de sexualité dès leur origine. Pour certains auteurs la sexualité des cellules aurait un substratum chimique aisément décelable par des réactions colorantes. Nous voulons parler de la réaction de Manoïloff et surtout des travaux de M. Joyet-Lavergne. Ce dernier auteur étudie des spores d'Equisétinées et des Grégارينes. Il montre par l'action des divers colorants vitaux sur ces éléments que les cellules femelles donnent une coloration différente de celle des cellules mâles. Cette différence tiendrait à la valeur inégale du rH (potentiel d'oxydo-réduction) dans les deux sexes.

Les théories de M. Champy, basées sur les expériences de Pézard, de Caridroit et de K. Sand complètent cette manière de voir de la détermination de la sexualité. Ces auteurs ont démontré que les caractères sexuels femelles sont de deux sortes : les uns que nous pouvons appeler positifs, dus à l'action stimulante des sécrétions ovariennes ; et les caractères négatifs qui sont déterminés par une substance empêchante sécrétée par l'ovaire. Cette dernière sécrétion, cette chalone empêcherait les caractères sexuels mâles de se développer. Vient-on à extirper l'ovaire, les caractères sexuels femelles disparaissent en même temps qu'un certain nombre de caractères mâles apparaissent et nous avons devant nous un animal neutre que nous pouvons par des greffes appropriées retransformer dans l'un ou dans l'autre sens. Ces expériences n'ont pu être réalisées jusqu'ici

que sur des oiseaux, aussi ne nous hâtons pas de généraliser les faits prématurément.

Pour en revenir à des faits plus concrets, le sexe féminin se caractérise tout d'abord par l'existence d'un ovaire. Celui-ci apparaît chez la femme dans le courant de la 6^e semaine de la vie intra-utérine. Dès ce moment cet organe, situé au voisinage des corps de Wolff, commence à former des oocytes au niveau des cordons de Pflüger. Ces oocytes sont à des stades de maturité différents. Au moment de la naissance il y a dans l'ovaire plusieurs centaines de mille oocytes dans des follicules primaires. La différenciation de l'épithélium germinal en ovules ne se produit que pendant la vie fœtale et néo-natale, de sorte que tous les ovules qui doivent arriver à maturation sont préformés dans l'ovaire du nouveau-né. Un certain nombre de ces ovules subissent une poussée de maturation dans le cours du 5^e mois intra-utérin, sans qu'on sache pourquoi. De même à la naissance, comme chacun le sait, il se produit la crise génitale du nouveau-né. Il se produit un écoulement vaginal, un gonflement des seins sous la dépendance d'une poussée de maturation se portant sur un certain nombre de follicules primaires. Cette poussée serait due, soit à la cessation de l'influence du placenta (Halban), soit à celle de l'ovaire maternel (Courrier).

Il est très probable que l'influence maternelle joue le rôle véritablement important dans cette crise génitale, puisque même chez les garçons on constate un gonflement mammaire et un léger écoulement du mamelon. D'un autre côté, comme nous verrons dans le chapitre

suivant la poussée mammaire existe chez les garçons au moment de la puberté, alors que toute influence maternelle est exclue. Pourrait-on peut-être faire jouer un rôle dans ces phénomènes à l'hypophyse qui s'est révélée ces dernières années comme un véritable « moteur » des glandes génitales.

Au point de vue morphologique il y a pendant l'enfance une régression relative des glandes génitales. Il est probable que cette régression histologiquement constatée correspond à une hypoactivité fonctionnelle. Il n'y a plus de maturation folliculaire, par conséquent pas de sécrétion de folliculine, ni de formation de corps jaune. Par contre nous ne savons pas ce qui se passe du côté du lobe antérieur de l'hypophyse. Il est très possible que toute la vie génitale de l'enfant est sous la dépendance exclusive de la sécrétion de cette glande. Ce que nous savons au point de vue psychique de la sexualité de l'enfance serait très en faveur de cette hypothèse. La différenciation sexuelle au point de vue psychique n'est pas très nette chez le jeune enfant, elle pourrait donc bien dépendre de l'hormone génitale primordiale indifférenciée dont l'hypophyse antérieure serait le lieu de production.

II. — LA PUBERTÉ CHEZ LA FEMME

Physiologiquement la puberté peut être fixée comme le moment où se produit la première ponte ovulaire. C'est le début de la vie génitale proprement dite de la femme. En réalité il nous est impossible de déterminer le moment exact de cette première ovulation. Aussi est-on obligé de faire commencer la puberté par l'apparition des règles et des caractères sexuels secondaires. Sous nos climats cette période survient en général vers la 13^e année, avec de très larges variations individuelles dans les deux sens. Nous ne décrirons pas en détail les modifications de l'organisme qui caractérisent la puberté, elles sont très bien connues. L'ovaire, l'utérus, les voies génitales se développent de même que la glande mammaire. Le bassin s'élargit et le système pileux se développe selon le type féminin. En même temps, comme si l'énergie de croissance se trouvait employée pour la maturation sexuelle, l'accroissement de la taille le ralentit.

Nous voyons donc que ce qu'on appelle la puberté, n'est pas un moment précis, mais toute une longue période pendant laquelle se fait la maturation sexuelle.

Son début, comme sa fin sont impossibles à préciser. On ne peut pas dire que c'est la première ponte ovulaire qui en marque le début, parce que celle-ci a été préparée par toute une série de processus qui sont probablement la cause même de la ponte. Sa terminaison est peut-être encore plus imprécise. Hannette a montré que dans certains cas la nubilité, ou mieux, la fécondabilité apparaît beaucoup plus tardivement que la menstruation.

L'absence d'une délimitation nette apparaît de même quand on étudie le mécanisme de la puberté. Il y a derrière toutes les modifications morphologiques, fonctionnelles et psychiques qui caractérisent, pour ainsi dire, cliniquement la puberté une série de processus humoraux complexes que nous examinerons maintenant en détail. Tout d'abord au point de vue chimique : rétention d'azote au moment où s'établit la menstruation, hypocalcémie (E. Wyss), diminution du poids spécifique (Lloyd Jones). Pour le moment ces données, que nous reproduisons à titre de renseignement, ne nous semblent avoir aucun intérêt, faute de pouvoir leur donner une interprétation. Le métabolisme de base, d'après Benedict et Hendry, ne semble pas se modifier sous l'influence de la puberté.

Beaucoup plus importante sont les modifications des sécrétions internes au moment de la puberté. Les travaux qui concernent ce sujet sont innombrables actuellement et il nous est impossible même de les résumer au cours de ce bref exposé. Conformément à notre but nous en tenterons simplement une synthèse. Nous nous

bornerons ici strictement à ce qui concerne la maturation sexuelle en réservant le mécanisme de la menstruation pour le chapitre suivant.

Il semble incontestable depuis les travaux des auteurs américains (Smith, Evans, Doisy, etc.), de Zondek et Aschheim, de Brouha et Simonnet et de beaucoup d'autres, que les phénomènes de la maturation sexuelle sont sous la dépendance immédiate des sécrétions ovariennes. Ces auteurs, avec quelques variantes de technique et de matériel, ont tous montré que l'injection de folliculine peut déclencher les phénomènes d'ovulation et d'une façon générale la maturité sexuelle chez des animaux impubères. On verra que très probablement tous les caractères sexuels secondaires sont sous l'influence exclusive des sécrétions ovariennes tout au moins quant à leur cause immédiate. Physiologiquement, nous pouvons conclure, la puberté consiste en un déclenchement de l'activité endocrine de l'ovaire. Mais selon ce que nous savons du mécanisme des processus endocriniens dont l'ovaire est le siège, la sécrétion de folliculine ne peut se produire sans maturation folliculaire. Il y a donc une cause, précédant tous les phénomènes, qui déclenche la maturation folliculaire. Une fois cette maturation déclenchée, les phénomènes se poursuivent pendant un cycle œstral, ou pour parler de la femme, pendant une période menstruelle presque automatiquement. La maturation folliculaire produit de la folliculine qui, mise en liberté au moment de la rupture, détermine toutes les modifications de l'utérus, des annexes et du vagin. Au niveau de la rupture follicu-

laire se fait une cicatrice spéciale, chargée de lipoides ; le corps jaune, lui-même doué de propriétés hormonales. Nous reviendrons sur ce cycle dans le chapitre suivant.

Mais le premier processus, le déclenchement de la maturation folliculaire est en dehors de l'ovaire. Nous croyons pouvoir dire, en nous basant sur un très grand nombre de faits acquis récemment que la cause primordiale de la maturation sexuelle se trouve dans l'action des hormones du lobe antérieur de l'hypophyse. Depuis les travaux d'Aschner en 1924, il semblait acquis que l'hypophyse avait une action accélératrice sur la maturation sexuelle. De très nombreux expérimentateurs dont Smith, Engle, Evans, Zondek et Aschheim, Courrier et Kehl ont depuis cette époque vérifié et augmenté la portée de ce fait. L'injection d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse déclenche les phénomènes de rut chez les animaux imputères par action sur l'ovaire. C'est ensuite cette glande qui se chargera de la détermination des phénomènes. La question en réalité est beaucoup plus complexe et nous y reviendrons ultérieurement. Chez les animaux mâles, des phénomènes analogues se produisent ; ce qui a conduit à la conclusion que l'hormone hypophysaire antérieure n'a pas de différenciation sexuelle.

Il est probable qu'en dehors de l'hypophyse d'autres glandes endocrines interviennent dans les processus qui caractérisent la puberté. L'action de ces glandes est encore très peu connue. Nakamura à la suite d'expériences sur des larves de Triton conclut que la thy-

roïdisation intensive agit dans le sens masculin, sauf toutefois, si l'ovaire renferme des oocytes assez gros pour inhiber l'effet de la thyroïde. L'intervention de l'épiphyse est très discutée. Nous ne pouvons encore fournir actuellement une interprétation aux faits pathologiques qui s'observent à la suite des lésions de cet organe.

Somme toute, il semble à l'état actuel de nos connaissances que le processus pubertaire est déclenché par une poussée de maturation folliculaire qui est sous la dépendance des hormones sécrétées par le lobe antérieur de l'hypophyse. Nous ne savons pas exactement si avant la puberté c'est l'hormone hypophysaire qui fait défaut ou bien si c'est l'ovaire qui ne peut encore répondre à l'excitation humorale. Il semble cependant que l'ovaire puisse subir la maturation à n'importe quel moment et que la puberté est avant tout caractérisée par l'apparition de l'hormone génitale pré-hypophysaire.

Il existe un certain nombre d'affections qui surviennent avec prédilection au moment de la puberté chez la jeune fille. Nous n'insisterons pas sur celles qui se localisent au niveau ou au voisinage des organes génitaux en hyperactivité au moment de la puberté, comme la tuberculose. Nous voulons souligner simplement l'importance du rôle des sécrétions ovariennes dans la pathologie de cet âge. L'insuffisance ovarienne juvénile doit être invoquée dans un grand nombre de troubles vaso-moteurs, ostéo-musculaires, digestifs et généraux. D'ailleurs nous ne pouvons faire mieux que

citer à ce propos l'avis du Pr Maranon qui admet l'intervention des ovaires dans toute manifestation morbide de l'âge de la puberté, à condition :

« a) Qu'il existe des données certaines prouvant qu'en effet l'ovaire fonctionne mal, savoir : troubles de la menstruation non expliqués par d'autres causes ; et troubles généraux dépendant de l'hypoovarisme : altérations du squelette (displasie eunuchoïde ou infantile) ; altérations du métabolisme (adiposité typique) ; altérations des caractères sexuels secondaires (pilosité viriloïde ou infantile) ; altérations vasomotrices (mains acrocyanotiques). Bien entendu que la présence de tous ces symptômes n'est pas obligatoire, mais il devrait en exister quelques uns ;

b) Que la perturbation de prétendue nature hypo-ovarique puisse s'expliquer par les données actuelles sur la physio-pathologie de l'ovaire ;

c) Qu'elle se guérisse ou s'améliore avec les remèdes qui favorisent la fonction ovarienne ».

La thérapeutique de ces états est destinée à faire de très grands progrès par l'extension de nouvelles notions concernant la dualité de la sécrétion interne de l'ovaire et par l'emploi thérapeutique de l'extrait préhypophysaire qui ne s'est pas encore généralisé en France.

III. — PÉRIODE D'ACTIVITÉ GÉNITALE DE LA FEMME

« Chaque mois, depuis la puberté jusqu'à la ménopause, chez la femme un ovule mûrit et les voies génitales se modifient comme pour se préparer à la nidation et à la gestation ». Voici le phénomène physiologique primordial des fonctions génitales de la femme, résumé dans cette phrase de M. Vignes. C'est la maturation folliculaire qui est à la base de tous les autres faits dont l'ensemble caractérise précisément l'activité génitale féminine. Une première notion importante est la périodicité des phases d'activité génitale, c'est cette périodicité qui permet d'assimiler le cycle menstruel de la femme au cycle œstrien des mammifères femelles. Nous n'aurons en vue dans ce qui suit que les mammifères et en particulier la femme ; si néanmoins nous sommes souvent obligée de prendre nos exemples dans les diverses espèces animales, c'est parce que presque tous les travaux importants ont été faits dans celles-là. La femme appartient aux espèces dans lesquelles l'activité sexuelle est continue, contrairement à celles où l'activité ne se manifeste que pendant une ou deux

périodes de l'année (chien, hérisson, chauve-souris etc). Les autres espèces les plus importantes de cette catégorie sont la macaque dont le cycle œstral dure 27 jours, celui de la truie 21 jours, celui de la vache 20 jours, chez la cobaye 14 jours, chez la souris et la rate 4 à 5 jours. Ces deux derniers animaux ont été les plus étudiés à ce point de vue-là et la plupart des notions importantes proviennent des recherches sur le cycle œstrien des rongeurs.

Le premier qui a placé l'ovulation à la base du cycle menstruel est Négrier en 1831. La relation de cause à effet entre l'ovulation et menstruation a été mise en évidence par Chazan en 1886. Comment doit-on concevoir le mécanisme d'action de l'ovulation ? Tout d'abord on croyait à la suite des idées émises par Pouchet en 1847 et par Pflüger en 1865 que les phénomènes génitaux périodiques se produisaient par le mécanisme d'un réflexe nerveux. La théorie humorale n'a triomphé définitivement que depuis les expériences de transplantation de Knauer, puis de Morris à la fin du siècle dernier. Jusqu'à ces dernières années on croyait que l'ovaire seul intervenait dans la régulation des processus génitaux de la femme. En même temps que le mode d'intervention de cette glande a été précisé, apparaît de plus en plus le rôle important du lobe antérieur de l'hypophyse. Nous ne pouvons suivre pas à pas l'évolution de ces idées, nous nous bornerons à exposer l'état actuel de la question.

On désigne actuellement les diverses phases du cycle œstrien par les noms suivants :

- a) præ œstrus, la maturation folliculaire ;
- b) œstrus, la ponte ovulaire ;
- c) postœstrus, développement du corps jaune ;
- d) diœstrus, involution du corps jaune.

A chacune de ces phases correspondent des phénomènes distincts du côté des voies génitales et du comportement sexuel de l'animal. Nous éliminons tout d'abord le cas où l'ovule rejeté dans la trompe lors de la ponte, a été fécondé. Cette possibilité sera envisagée plus loin.

Au point de vue du mécanisme humoral, il est nécessaire de distinguer dans le cycle sexuel deux phases : la phase folliculaire et la phase lutéinique. On admet actuellement que l'ovaire est le siège, selon les périodes, de deux sécrétions internes distinctes et à action antagoniste. La première sécrétion, celle de la folliculine se produit dans la granulosa des follicules de De Graaf en maturation ; la seconde se fait par le corps jaune, dont l'activité endocrine a été reconnue par Prenant en 1897 et prouvée incontestablement par les travaux de Bouin et Ancel, Champy et P. Gley. Nous résumerons dans le tableau suivant, emprunté à M. Courrier, les diverses fonctions que l'on attribue actuellement à ces deux sécrétions antagonistes.

Folliculine :

- Début de développement de la glande mammaire ;
- Modifications de la muqueuse utérine, tubaire, vaginale ;
- Acceptation du mâle.

Lutéine :

Retour au repos des muqueuses ;
Inhibition de la maturité folliculaire ;
Développement de la glande mammaire ;
Préparation à la nidation.

Connaissant les deux forces antagonistes qui règlent l'évolution du cycle, envisageons maintenant celui-ci à ses diverses phases en n'ayant en vue que ce qui se passe chez la femme et la femme non fécondée.

1° *Præstrus* commence au moment où le corps jaune, provenant de la dernière période sexuelle a cessé d'agir en inhibant la maturation folliculaire. Le début du præstrus peut être fixé dans les jours qui suivent la fin des règles. Cette période dure jusqu'au moment où le follicule mûr se rompt et l'ovule s'engage dans la trompe. A ce moment-là, c'est à dire au moment de l'

2° *Œstrus* proprement dit on a constaté chez la femme les mêmes modifications des muqueuses que celles des femelles des mammifères en général. Il y a une multiplication des cellules épithéliales du vagin. Bien entendu on chercherait en vain chez la femme la transformation du comportement psychique qui est très facile à constater chez les animaux. Par rapport au cycle menstruel, le moment de la ponte ovulaire correspondrait au 19^e jour (Fraenkel). Somme toute l'œstrus ne joue pas le même rôle important, dans la vie sexuelle apparente de la femme que dans celle des autres mammifères, il n'en reste pas moins le pivot physiologique du cycle.

3° *Postœstrus*. Aussitôt après la rupture du follicule mûr, le corps jaune se forme et sous son influence, les muqueuses modifiées régressent. Cette période de post-œstrus revêt un aspect tout à fait spécial dans les classes toutes supérieures des mammifères, chez les singes et chez la femme. Il semble d'après les travaux de Watrin, de Horrenberger et d'autres auteurs que dans ces espèces le postœstrus se termine brusquement par une sorte d'avortement des ovules non fécondés, ce qui constitue la menstruation. Il est impossible de donner des précisions en ce moment sur le point de raccordement du cycle œstrien avec la période menstruelle. C'est là le point le plus faible de toute la conception actuelle.

C'est donc le jeu de ces deux sécrétions contraires qui règle le cycle génital de la femelle. Mais la sécrétion pré-hypophysaire vient là encore ajouter un autre système régulateur, dont le mécanisme est certainement très complexe. Selon le mode de préparation de l'extrait (Evans et Smith ; Brouha et Simonnet) ou selon la dose administrée (Courrier et Kehl) on obtient avec le lobe antérieur de l'hypophyse, tantôt un effet folliculaire tantôt un effet lutéinique. Nous ne pouvons insister ici sur la discussion de cette très importante question. Ce qu'il importe de savoir avant tout c'est que l'hypophyse n'agit que par l'intermédiaire de la sécrétion ovarienne, quant à la modalité des rapports des deux sécrétions, rien de sûr ne peut encore être fixé sur ce point.

Nous mentionnerons encore à titre de renseignement les quelques notions connues sur le chimisme du sang

en rapport avec le cycle génital. Au moment des règles le taux du cholestérol sanguin atteint son maximum (Chauffard). MM. Vignes et Guillaumin ont étudié récemment le rapport $\frac{K}{Ca}$ du sang au cours des diverses phases du cycle génital. Il y aurait, selon ces auteurs, une diminution nette de ce rapport pendant le cycle qui atteint son minimum au moment des règles. Du point de vue biologique on sait que la teneur du sang en anticorps diminue pendant les règles. Geller a récemment insisté encore sur ce point. Le métabolisme de base diminuerait fortement après les règles pour Conklin et Mc Clendon.

Nous dirons encore un mot, avant d'aborder l'étude du métabolisme sexuel chez la femme enceinte, sur les autres substances physiologiques qui peuvent influencer le cycle génital. L'insuline agirait dans le sens de la lutéinisation. Une preuve en faveur de l'analogie biologique qui existe entre les vitamines et les hormones est fournie par le fait que la carence en vitamine A inhibe l'ovulation (Evans et Bishop).

*
* *

Que l'ovule engagé dans la trompe à la suite de la rupture folliculaire vienne à être fécondé, tout le cycle génital se trouvera par ce fait modifié. Il va se former un corps jaune, tout comme il s'en serait produit sans fécondation ; on peut même dire que le corps jaune n'a une raison d'être que dans ce dernier cas. C'est en effet à sa sécrétion qu'incombe la tâche de préparer la mu-

queuse utérine pour la nidation de l'œuf. Ce corps jaune de gestation, contrairement au corps jaune menstruel va persister et sa persistance empêchera la maturation de nouveaux follicules pendant la gestation. C'est incontestablement le corps jaune qui joue le principal rôle régulateur pendant la plus grande partie de la grossesse. Il modifie la muqueuse utérine, fait, développer les glandes mammaires, assouplit les articulations pelviennes et contribue très probablement à la formation du placenta. Cependant le corps jaune n'est pas tout dans la régulation hormonale de la gestation. On a vu des grossesses arriver à terme dans les meilleures conditions alors qu'une double ovariectomie avait été pratiquée dès le premier mois. En outre on sait que normalement le corps jaune ne persiste pas au-delà du 7^e mois. On a émis, pour expliquer ces faits-là de multiples hypothèses : action du placenta, du fœtus, du système nerveux, etc. Depuis qu'on connaît le rôle du lobe antérieur de l'hypophyse dans les processus génitaux, il est très facile d'expliquer ces cas d'absence du corps jaune. Zondek et Aschheim ont démontré d'une façon péremptoire l'immense rôle que doit jouer l'hormone pré-hypophysaire au cours de la gestation. Ces auteurs, d'accord avec les constatations de Brouha et Simonnet ont trouvé que l'urine de la femme enceinte renferme des quantités notables d'hormone génitale de l'hypophyse. Cette quantité est assez importante pour qu'on puisse songer de baser là-dessus un procédé d'extraction industrielle.

Ce fait a servi de principe à une réaction biologique

de la grossesse mise au point tout récemment par MM. Brouha et Simonnet et qui semble donner un appoint sûr au diagnostic dès les premières semaines. Tout d'abord, selon Zondek et Aschheim, on injectait l'urine de la femme présumée enceinte à des souris femelles impubères et on observait les modifications du tractus génital. Or, dans ces cas une cause d'erreur importante était à éliminer, celle due à la présence de folliculine dans l'urine, produisant des effets analogues. Récemment MM. Brouha, Hinglais et Simonnet eurent l'idée d'employer comme réactif, non pas la souris femelle sensible à la folliculine, mais la souris mâle sur laquelle seule l'hormone pré hypophysaire a de l'action. En observant les modifications des vésicules séminales, ils ont trouvé un test très sûr permettant de poser le diagnostic de grossesse avec une certitude de 100 %.

Il y a à la fin de la grossesse, dans le travail, et pendant la délivrance toute une série de phénomènes, dont l'explication nous échappe encore. Selon toute vraisemblance, il s'agit là encore de régulations humorales, avec actions complexes du corps jaune du placenta, du lobe antérieur de l'hypophyse et peut-être de celle du lobe postérieur aussi. On connaît l'action ocytotique remarquable de l'extrait de cette portion glandulaire. Il est évident que de cette action pharmacodynamique on ne peut conclure à un effet physiologique analogue, mais elle peut néanmoins fournir des présomptions.

C'est au cours de la grossesse que l'on voit le mieux l'étroite corrélation entre les sécrétions ovariennes et

celles de l'hypophyse. On sait que pendant toute la grossesse l'ovulation est inhibée, or, le lobe antérieur de l'hypophyse prend pendant cette période l'aspect histologique particulier qui existe également à la suite de castration. Tout comme, si la substance stimulant la maturation folliculaire cessait d'être élaborée pendant la gestation. Vient on à injecter de cette substance à une femelle gravis, on fait mûrir des follicules et on peut de cette sorte provoquer l'avortement.

Au point de vue chimique, nous noterons les particularités suivantes, d'après H.-J. Stander : Rétention d'azote avec diminution des albumines et de l'urée, augmentation de l'ammoniaque, des acides aminés et des polypeptides.

Hyperlipémie, hypercholestérolémie et hyperlécithinémie.

Glycosurie et augmentation de l'acide lactique dans le sang.

Diminution du calcium et du fer maternel, en même temps que celui du fœtus augmente.

Augmentation du métabolisme de base.

Diminution du CO_2 alvéolaire, production d'une acidose compensée par consommation exagérée d'hydrates de carbone.

Les troubles humoraux d'origine génitale jouent dans la pathologie gynécologique un rôle beaucoup plus considérable qu'on a tendance à l'admettre actuellement. Les fréquents échecs de l'opothérapie ovarienne ont un peu discrédité l'insuffisance ovarienne au point que cer-

tains ont émis des doutes sur la réalité de ce syndrome. Depuis que nous connaissons toute la complexité des processus génitaux au point de vue humoral, nous pouvons le réhabiliter et même élargir ses cadres. Nombreuses sont actuellement les indications de la folliculine, des extraits de corps jaune ou des deux alternativement. La folliculine a amélioré nombreux cas d'aménorrhée, de dysménorrhée et de stérilité (Brouha et Simonnet). Nous avons vu dans le chapitre précédent ce qu'on doit penser des insuffisances ovariennes juvéniles. L'extrait de corps jaune aurait donné de bons résultats dans certains cas de vomissements incoercibles de la grossesse (P. Passy). Un cas de diabète ovarien a été traité par un extrait d'ovaire complexe (P. Carnot).

Nous croyons qu'au fur et à mesure que la physiologie des processus génitaux s'éclaircira, l'opothérapie gagnera de plus en plus de place dans la thérapeutique gynécologique et obstétricale.

IV. — LA MÉNOPAUSE

Si nous connaissons relativement bien le mécanisme humoral régulateur des processus génitaux de la femme, nous ignorons totalement pourquoi à partir d'un moment l'ovulation cesse et progressivement toute la vie sexuelle de la femme s'arrête. Le phénomène fondamental est sans aucun doute le non fonctionnement des ovaires. Ceux-ci se montrent à partir de ce moment des organes inactifs ne remplissant plus aucun rôle dans l'économie. Mais cette constatation ne fait que reculer le problème ; pourquoi les ovaires cessent-ils de fonctionner ? On peut toujours risquer une hypothèse, qui elle-même n'est pas une solution. C'est la suspension de l'influence de l'hypophyse. En effet, tous les expérimentateurs ont montré qu'une injection d'extrait ou une transplantation de lobe antérieur de l'hypophyse provoque chez l'animal ménopausique une reprise de l'activité sexuelle, du cycle œstrien.

Que le *primum moriens* de la ménopause soit l'ovaire ou l'hypophyse, il n'en reste pas moins que cette époque se caractérise par un grand nombre de modifications humorales très importantes au point de vue patho-

logique. La ménopause, du reste, a été beaucoup étudiée ces derniers temps, et au point de vue chirurgical pour fixer les indications de certaines opérations mutilantes, déterminant une ménopause artificielle ; et au point de vue médical pour éclaircir la pathogénie des affections particulières à cet âge.

D'après MM. M. P. Weill et Guillaumin il y a des modifications profondes de l'équilibre physico-chimique du sang, avec acidose compensée, hypocalcémie et hypophosphatémie. Le métabolisme de base est en général diminué. M. Tinel décrit tout un syndrome de déséquilibre sur le terrain endocrinien, humoral et neuro-végétatif. Il attribue parmi les glandes à sécrétion interne le principal rôle à la thyroïde dans ce déséquilibre. C'est par l'intermédiaire de la thyroïde que se produit l'hypersympathicotomie. Celle-ci serait à l'origine des troubles vasculaires si fréquents au moment de la ménopause (troubles vaso-moteurs, hypertension artérielle, etc.).

Le déséquilibre est parfois plus grave à la suite de castration thérapeutique chez les femmes jeunes. Aschner publie en 1925 une statistique de 48 hystérectomies subtotaux dont un grand nombre ont présenté des séquelles, dont les plus importantes sont les suivantes : hypertension artérielle, obésité, troubles vaso-moteurs, lithiase biliaire, rhumatisme chronique, psychoses nécessitant l'internement. Aschner explique ces troubles par une intoxication à l'aide de toxines dont le sang menstruel est censé débarrasser l'organisme normalement. Conformément à cette hypothèse,

la thérapeutique de ces états doit avoir comme but avant tout la désintoxication de l'organisme et l'opothérapie n'y joue qu'un rôle tout à fait accessoire. On comprend le scepticisme concernant l'opothérapie ovarienne quand on n'a en vue que les anciennes préparations d'extraits totaux sans dosage physiologique. Tout autre devra-t-elle se présenter dans l'avenir. Les trois hormones que nous croyons devoir entrer dans la thérapeutique des troubles génitaux ou d'origine génitale de la femme sont la folliculine, l'extrait de corps jaune et l'extrait de lobe antérieur de l'hypophyse. La première est déjà un produit assez nettement défini, dosable et maniable. On peut l'administrer par la voie sous-cutanée ou comme l'ont montré Powers, Varley et Morrell, par la voie vaginale. L'extrait de corps jaune est déjà un produit beaucoup moins sûr, beaucoup moins isolé et peu maniable. L'avenir seul pourra en préciser les modalités d'application pratique. Quant à l'extrait préhypophysaire, c'est un produit de dosage parfaitement réglé et c'est sans doute un des produits opothérapiques dont l'avenir pourra tirer le plus d'utilité.

Même en dehors des applications utilitaires que nous croyons très importantes, nous ne pouvons nous empêcher de voir — comme dit M. Max Aron — « dans cette physiologie délicate et complexe, un merveilleux exemple des ressources que les organismes mettent en œuvre, quand il s'agit d'établir, entre leurs minutieux rouages, d'étroites et sûres corrélations ».

CONCLUSIONS

1° La régulation du cycle génital de la femme est essentiellement humorale et endocrinienne. Le centre de cette régulation est l'ovaire qui, par sa double sécrétion folliculaire et lutéinique, détermine les modifications somatiques caractéristiques de chacune des phases du cycle sexuel ;

2° En dehors de l'ovaire, le lobe antérieur de l'hypophyse joue un rôle très important dans la vie sexuelle de la femme. Cette glande peut être considérée comme le « moteur » de l'ovaire. La sécrétion préhypophysaire semble représenter l'hormone génitale primordiale sans différenciation sexuelle ;

3° La maturité sexuelle ou puberté semble se produire à la suite d'une activation de l'ovaire par l'hormone préhypophysaire ;

4° La menstruation chez la femme est équivalente chez les autres mammifères de la cessation subite de l'influence du corps jaune à la fin du post-œstrus, ces-

sation provoquant une sorte d'avortement de l'ovule non fécondé ;

5° Ce jeu délicat de sécrétions internes représente un système régulateur très précis, mais susceptible de présenter des troubles très variés. Il nous semble que le seul traitement logique à y opposer consiste en une opothérapie judicieusement choisie. Les progrès réalisés en physiologie sexuelle nous permettront, sans doute, dans un avenir très prochain, un perfectionnement thérapeutique notable.

Vu, le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu, le Président de la thèse
LÉPER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

ALLEN. — *Anat. Rec.*, août 1928, p. 315.

ALLEN et DOISY. — *Am. J. of Physiol.*, 1924, t. LXIX, p. 577.

ANCEL et BOUIN. — *Presse Méd.*, 1925, n° 47.

M. ARON. — *Vie et reproduction*, Paris, 1929.

ASCHNER. — *Arch. f. Gyn.*, 1925, t. CXXIV, fasc. I, p. 113.

ASCHNER. — *Zentralblatt f. inn. Med.*, 1927, n° 3.

BENEDICT et HENDRY. — *Boston Med. and Sc. J.*, 1921, p. 217.

BROUHA et SIMONNET. — *Assoc. des Physiol.*, 16-18 juillet 1928.

BROUHA et SIMONNET. — *Annales de Physiol. et de Phys.-Chimie biol.*, t. IV, n° 4.

BROUHA et SIMONNET. — *Soc. Biol.*, t. ICX, p. 759 et 44.

BROUHA et SIMONNET. — *Presse Méd.*, 16 novembre 1927.

CARIDROIT. — *Bull. biol. de la France et Belg.*, t. LX, p. 137.

CHAMPY. — *Médecine intern.*, décembre 1929.

CHAMPY. — Article Sexualité (in *Traité de Psychologie de G. Dumas*, t. I).

CONKLIN et MC CLENDON. — *Arch. of intern. Med.*, janvier 1930.

COURRIER. — *Arch. de Biol.*, 1924, t. XXXIV.

COURRIER. — *Soc. Biol.*, 1928, t. XCIX, p. 26.

COURRIER et KEHL. — *Soc. Biol.*, 1929, t. C, p. 711.

COURRIER, KEHL et RAYNAUD. — *Soc. Biol.*, 1929, t. CI, p. 1903.

DOISY. — *J. of Missouri State Med. Ass.*, février 1930.

EVANS et BISHOP. — *Am. Ass. of Anatomists*, janvier 1922.

GELLER. — *Med. Klinik*, 1928, n° 3.

P. GLEY. — *J. de Physiol. et de Path. gén.*, 1928, n° 3.

GUILLAUMIN et VIGNES. — *Congrès français de Méd.*, 1930.

HALBAN. — *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk*, 1905, t. LIII, fasc. 2, p. 191.

HEAPE. — *Phil. Trans. Royal Soc.*, 1897.

HINGLAIS et SUZOR. — Diagnostic biologique de la grossesse (*L'Hôpital*, 1930, août, A).

HORRENBURGER. — *Soc. Biol.*, 1928, t. XCVIII, p. 849.

MARANON. — *Paris Méd.*, 3 mai 1930.

PASSY. — *Soc. anat. clin. de Bordeaux*, 23 mai 1927.

PÉZARD. — *Th. de Sciences*, Paris, 1918.

POWERS, VARLEY et MORRELL. — *Endocrinology*, 1929, n° 4.

SIMONNET. — *Th. de Paris*, 1927.

STANDER. — *The toxemias of pregnancy*. London, 1929.

TINEL. — *Journal méd. Fr.*, mai 1928.

VIGNES. — *Physiologie gynécologique et médecine des femmes*, Paris, 1929.

P. E. WEILL et GUILLAUMIN. — *J. Med. Fr.*, mai 1928.

ZONDEK et ASCHHEIM. *Med. Klinik*, 31 mars 1927.

ZONDEK et ASCHHEIM. — *Endokrinol.*, 1^{er} janvier 1928.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	7
Période pré-pubérale.....	9
La puberté chez la femme.....	14
Période d'activité génitale de la femme.....	20
La ménopause.....	30
Conclusions ...	33
Bibliographie.....	35
